

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Distúrbios neurocognitivos associados à infeção por HIV

Patogénese e perspetivas de tratamento

Madalena Sofia Madeira Cordeiro

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Distúrbios neurocognitivos associados à infeção por HIV
Patogénese e perspetivas de tratamento

Madalena Sofia Madeira Cordeiro

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador: Professor Doutor José Miguel Azevedo Pereira

2019

Resumo

O desenvolvimento e implementação da terapêutica antirretroviral combinada (TARc) resultou na diminuição da taxa de mortalidade associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), o que conduziu a um aumento significativo da esperança média de vida dos doentes HIV positivos. No entanto, os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND) são ainda um problema observado nesta população, afetando a sua qualidade de vida. A designação HAND compreende um largo espectro de patologias que afetam o sistema nervoso central (SNC), que variam na sua gravidade e complexidade, desde o Comprometimento Neurocognitivo Assintomático (ANI), o Distúrbio Neurocognitivo Menor (MND) e a Demência Associada ao HIV (HAD). Nos períodos iniciais os doentes apresentam dificuldades de concentração, memória e alteração nas funções executivas, podendo progredir para estados de demência. Já nos doentes com ausência de terapêutica dirigida ao HIV ou com insucesso da mesma, a HAND caracteriza-se por encefalite ou leucoencefalite.

O HIV acede ao SNC no início da infeção através de monócitos infetados que atravessam a barreira hemato encefálica (BHE), contudo não consegue infetar os neurónios, sendo a microglia e os macrófagos os principais alvos. A degeneração observada é resultado da produção de proteínas virais, principalmente a Tat e a gp120, e da libertação de citocinas pró-inflamatórias que geram uma inflamação causando lesão neuronal.

No que diz respeito aos mecanismos de patogénese indiretos que conduzem à deterioração cognitiva consideram-se as infeções oportunistas típicas da infeção por HIV, neurotoxicidade associada à TARc, bem como alterações decorrentes do envelhecimento como Alzheimer e mais raramente demência com corpos de Lewy.

A identificação de biomarcadores capazes de identificar lesões no SNC associadas ao vírus numa fase precoce da doença, irá permitir atuar de modo a diminuir a sintomatologia e proporcionar um controlo da doença. Diminuir os fatores de risco e identificar novas abordagens terapêuticas direcionadas ao SNC permanece um desafio. Quando superado permitirá aumentar a qualidade de vida assim como a sobrevivência destes doentes.

Palavras chave: Vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), Distúrbios neurocognitivos, Neuroinflamação, Proteínas virais, Terapêutica antirretroviral combinada (TARc)

Abstract

The development and implementation of combination antiretroviral therapy (cART) has resulted in a decrease in the human immunodeficiency virus (HIV) associated mortality rate, leading to a significant increase in the average life expectancy of HIV-positive patients. However, HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) are still a problem observed in this population, affecting their quality of life. The HAND designation encompasses a broad spectrum of CNS diseases which may vary in severity and complexity, from Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI), Minor Neurocognitive Disorder (MND), and HIV-associated Dementia (HAD). In the early periods, patients present difficulties in concentration, memory and changes in executive functions and may progress to dementia. In patients with or without HIV therapy, HAND is characterized by encephalitis or leukoencephalitis.

HIV accesses the CNS at the beginning of infection through monocytes that cross the blood brain barrier (BBB), but cannot infect neurons, with microglia and macrophages being the main targets. The observed degeneration is a result of the production of viral proteins, mainly Tat and gp120, and the release of proinflammatory cytokines that generate inflammation causing neuronal damage.

With regard to the indirect pathogenesis mechanisms leading to cognitive impairment, the typical opportunistic infections of HIV, cART-related neurotoxicity, as well as aging-related changes such as Alzheimer's and more rarely dementia with Lewy bodies are considered.

The identification of biomarkers capable of recognizing virus-associated lesions in CNS at an early stage of the disease will allow an early intervention in such way that will diminish symptoms and allow a disease control. Reducing risk factors and identifying new therapeutic approaches aimed to CNS remains a challenge. When overcome it may increase the quality of life and survival of these patients.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus (HIV-1), Neurocognitive Disorders, Neuroinflammation, Viral Proteins, Combined Antiretroviral Therapy (cART)

Agradecimentos

A escrita desta monografia, como etapa final de um percurso de cinco anos, reflete todo o trabalho e dedicação com a qual realizei o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. A todos aqueles que contribuíram para a sua realização, não podendo estar mais grata, deixo o meu sincero agradecimento.

Ao Professor Doutor José Miguel Azevedo Pereira, obrigada por toda a disponibilidade, pelo conhecimento científico transmitido, pelo seu profissionalismo e por todas as sugestões e bibliografia recomendada.

Aos meus pais, Dora Madeira e Jorge Cordeiro, obrigada por todo o apoio e carinho incondicional, por toda a compreensão e incentivo para que superasse os meus objetivos. Obrigada por todos os valores transmitidos, pela paciência constante e pela confiança.

À minha colega e amiga, Adriana Correia, obrigada por fazeres parte deste percurso. Obrigada por estares sempre presente, por teres sempre a palavra certa no momento certo, pelo apoio e amizade. Um obrigada nunca chegará.

À minha colega e amiga, Raquel Simões, obrigada pela presença, apoio e carinho constante. Obrigada por sempre me fazeres rir.

Por último, agradecer também à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, casa que tão bem me recebeu. Obrigada a todos os que dela fazem parte e que contribuem diariamente para que seja uma instituição de ensino ímpar. Grata a todos os que de algum modo contribuíram para o meu desenvolvimento tanto a nível profissional como pessoal.

Abreviaturas

A β - Péptido β -amilóide

ANI – Comprometimento neurocognitivo assintomático

ApoE – Apolipoproteína E

AZT - Zidovudina

BHE – Barreira hematoencefálica

BMVECs – Células endoteliais microvasculares cerebrais

CA - Cápside icosaédrica

Cho – Colina

Cr – Creatina

DAMPs - Padrões moleculares associados ao perigo

ETR - Etravirina

EVs – Vesículas extracelulares

HAD – Demência associada ao HIV

HAND – Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IFN – Interferão

IL – Interleucina

IN – Integrase

IP3 – Inositol 1,4,5-trifosfato

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LRP – Recetor da lipoproteína de baixa densidade

MA – Proteína de matriz

MMPs – Metaloproteínas

MND – Distúrbio neurocognitivo menor

MR – Ressonância magnética

MRS – Ressonância magnética nuclear do próton

MVBs – Corpos multivesiculares

NAA – N-acetil aspartato

NFL - Neurofilamento de cadeia leve
NMDAR – Recetor N-metil-D-aspartato
nNOS – Óxido nítrico neuronal
NNRTI - Inibidores da transcriptase reversa não nucleósídeos
NRTI - Nucleótido inibidor da transcriptase reversa
OMS – Organização Mundial de Saúde
PLC – Fosfolipase C
PMAPs - Padrões moleculares associados a patógenos
PR – Protease viral
PSD-95 – Proteína 95 de densidade pós-sináptica
ROS – Espécies reativas de oxigénio
RPV - Rilpivirina
RT – Transcriptase reversa
SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC – Sistema nervoso central
SNP – Sistema nervoso periférico
TARc – Terapia antirretroviral combinada
TC – Tomografia computadorizada
TJ – Junções apertadas
TNF- α – Fator de necrose tumoral
VCC – Compartimentos contendo vírus

Índice

1	Introdução	9
1.1	Características do HIV-1	9
1.2	Tropismo celular	10
1.3	Transmissão e progressão da doença	11
2	Distúrbios neurocognitivos associados à infecção pelo HIV (HAND).....	12
2.1	Epidemiologia.....	13
2.2	Fatores de risco	13
2.3	Manifestações clínicas.....	15
2.3.1	Demência associada ao HIV (HAD).....	15
2.3.2	Comprometimento Neurocognitivo Assintomático (ANI) e Distúrbio Neurocognitivo Menor (MND).....	15
3	Células do Sistema Nervoso Central (SNC)	17
3.1	Barreira Hematoencefálica	17
3.2	Pericitos	18
3.3	Microglia	19
4	Infeção do Sistema Nervoso Central	20
4.1	Mecanismos de neuroinvasão do HIV-1	20
4.2	Células alvo no SNC	21
5	Mecanismo neuropatogénico	24
5.1	Mecanismo direto – proteínas virais	24
5.2	Mecanismo indireto – Neuroinflamação	26
5.2.1	Inflamassomas	27
6	Biomarcadores de lesão do SNC	28
7	Terapêutica.....	30
8	Conclusão.....	32

Índice de figuras

Figura 1: Estrutura da partícula viral do HIV-1	10
Figura 2: Carga viral do HIV-1 versus número de células CD4+	11
Figura 3: Comparação entre a prevalência das diferentes formas de HAND na era anterior à TARc e na era da TARc.....	13
Figura 4: Constituição da barreira hematoencefálica.	17
Figura 5: Estrutura e integração dos pericitos na unidade neurovascular	18
Figura 6: Papel anti-inflamatório da microglia	19
Figura 7: Diferentes formas de acesso do HIV-1 ao SNC.....	21
Figura 8: Infecção pelo HIV-1 das células T CD4+ e dos Macrófagos	23
Figura 9: Mecanismos neuropatogénicos que contribuem para o desenvolvimento de HAND	24
Figura 10: A proteína Tat induz a libertação de CCL2 via MMP/PAR-1	25
Figura 11: Estrutura de um inflamassoma	27

Índice de tabelas

Tabela 1: Relação entre a contagem de células CD4 e as infeções oportunistas associadas à infeção pelo HIV-1.	12
Tabela 2: Diagnóstico das diferentes formas de HAND	16
Tabela 3: O papel das células do SNC nos HAND.	21

1 Introdução

A Síndrome da imunodeficiência humana (SIDA) foi reconhecida pela primeira vez em 1981, tendo a sua causa, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), sido identificada 2 anos mais tarde no Instituto Pasteur em Paris. Os dados mais recentes apontam para que os primeiros casos desta epidemia remontem ao início do século 20, tendo sido identificado o vírus no plasma de um homem da República Democrática do Congo em 1959 (1).

O HIV ataca o sistema imunitário enfraquecendo as defesas do seu hospedeiro, ficando este mais suscetível a infeções oportunistas e ao desenvolvimento de cancro. Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que em 2018 cerca de 37.9 milhões de pessoas estivessem infetadas com o vírus, das quais 23.3 milhões estariam a receber terapêutica (2).

O conhecimento acerca do vírus permitiu uma melhor compreensão da doença e das suas manifestações clínicas. A terapia antirretroviral (TARc) desenvolvida veio proporcionar uma medida de controlo da doença, sendo que os indivíduos sujeitos à mesma vivem agora mais anos de vida (3).

Apesar de todos os progressos, novos desafios continuam a surgir, nomeadamente a necessidade de tratar a população envelhecida (1). A identificação de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND), que afeta cerca de 15-20% dos indivíduos infetados pelo vírus, constitui uma nova área da investigação (4).

1.1 Características do HIV-1

O HIV é um vírus do género *Lentivirus*, subfamília *Orthoretrovirinae*, família *Retroviridae*. Manifesta características típicas desta família, nomeadamente um longo período de latência no que às manifestações clínicas diz respeito, uma replicação viral persistente e a capacidade de infetar vários órgãos (5).

As partículas virais maduras apresentam uma morfologia esférica com cerca de 100-120nm de diâmetro. São constituídas por uma membrana de lípidos que rodeia a cápside onde se encontra o RNA, a protease viral (PR), a transcriptase reversa (RT), a integrase (IN), Vpu, Vif, Vpr e Nef (6). (Figura 1)

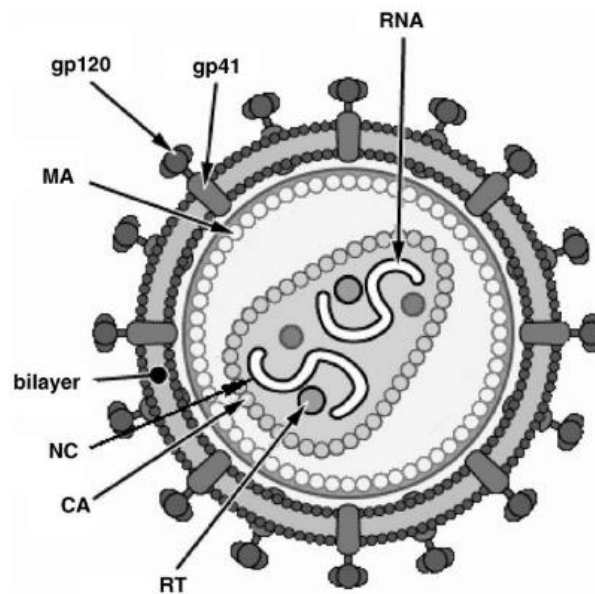


Figura 1: Estrutura da partícula viral do HIV-1. A partícula viral apresenta um invólucro lipídico que contém 72 picos da glicoproteína Env. Esta é composta pela gp120, que representa a fração superficial, e pela gp41, a fração transmembranar. A subunidade gp120 é a responsável pela ligação do vírus ao seu receptor CD4. O núcleo é constituído pela proteína da matriz (MA) ou p17, pela cápside icosaédrica (CA) composta pela proteína p24, assim como por duas moléculas de RNA de cadeia simples. Adaptado de (6)

O vírus é dividido em 2 tipos, HIV-1 e HIV-2, sendo o primeiro mais comum. Este é subdividido em 3 grupos: M, N e O. O grupo M divide-se em subtipos, do A ao K. O subtipo C é mais prevalente na Ásia, enquanto o A e o D se encontram principalmente em África. O B predomina nos países desenvolvidos, nomeadamente Estados Unidos e Europa. (7)

De um modo geral, a contínua replicação do vírus leva à depleção dos linfócitos CD4+ e consequente destruição do sistema imunitário. Com o passar do tempo, o indivíduo infetado fica suscetível a infeções oportunistas, desenvolvendo-se a SIDA. A SIDA é reconhecida como uma síndrome uma vez que se manifesta por um conjunto de sintomas. Na década de 80, quando a doença se tornou uma epidemia no Uganda (antes de ser reconhecida nos Estados Unidos da América) era conhecida como “Slim Disease” devido à perda de peso acentuada que causava aos seus portadores (8).

1.2 Tropismo celular

O HIV-1 infeta várias células e tecidos no organismo no decorrer da infeção, no entanto, os linfócitos T CD4+ e as células da linhagem monócito-macrófago, incluindo as células dendríticas, são as mais suscetíveis. Estas células apresentam o receptor CD4+ e um ou dois dos co-receptores CCR5 e CXCR4 (9)(10). Dependendo do co-receptor com o qual o vírus estabelece ligação, as suas variantes monotrópicas denominam-se R5 e X4. Os vírus capazes de utilizar os dois co-receptores designam-se R5X4 ou duplamente trópicos (11).

A entrada do vírus na célula hospedeira depende da ligação entre a proteína gp120 e o receptor CD4+, assim como da interação com os co-receptores. Após a ligação da gp120 ao receptor, há

uma mudança conformacional que aproxima a membrana celular da membrana viral. A cápside viral acaba por entrar no citoplasma da célula hospedeira, ocorrendo posteriormente a replicação viral (5).

1.3 Transmissão e progressão da doença

O vírus está presente no sangue e nos fluidos corporais dos indivíduos infectados, sendo por isso transmissível através de contacto sexual, via parentérica, perinatal ou amamentação (1).

As relações sexuais entre heterossexuais são responsáveis pela maioria dos casos, cerca de 85%, sendo que a transmissão do vírus entre homens que fazem sexo com homens e utilizadores de drogas endovenosas continua a ser de extrema importância no âmbito da prevenção da propagação do vírus (8).

Logo após a infeção o vírus é detetável no plasma através da quantificação do RNA viral ou pela deteção da proteína viral p24. Após 4 a 6 semanas são detetáveis anticorpos no sangue, sendo que 3 meses depois os indivíduos são considerados seropositivos. Numa fase inicial, denominada fase aguda ou infeção primária, verifica-se uma rápida replicação das células infectadas determinando uma elevada carga viral. Alguns indivíduos apresentam nesta fase sintomas que incluem febre, mal-estar, mialgia e artralgia, faringite, diarreia e linfadenopatia. Posteriormente, após o desenvolvimento de anticorpos específicos, em resultado da resposta imunológica específica, a carga viral diminui e é atingindo um steady-state, onde se observa ausência de sintomas durante alguns anos, designando-se fase assintomática (1). (Figura 2)

Com a diminuição dos linfócitos CD4, o sistema imunitário torna-se ineficiente e os indivíduos suscetíveis a infeções oportunistas, nomeadamente tuberculose e pneumocistose, neuropatia, demência e cancro, como por exemplo sarcoma de Kaposi (1). (Tabela 1)

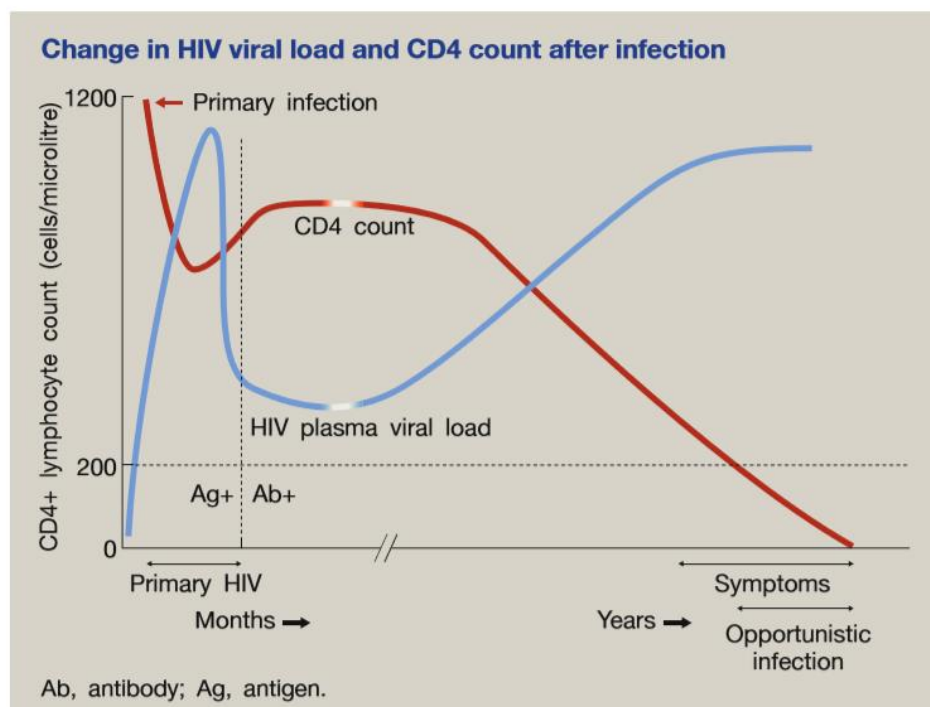


Figura 2: Carga viral do HIV-1 versus número de células CD4+. Adaptado de (1)

Tabela 1: Relação entre a contagem de células CD4 e as infecções oportunistas associadas à infecção pelo HIV-1. Adaptado de (1).

Contagem células CD4

	200-350 células/microlitro	<200 células/microlitro	<100 células/microlitro
Sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose • Herpes zoster • Candidíase orofaríngea • Leucoplasia pilosa oral • Salmonelose • Trombocitopenia • Sarcoma de Kaposi • Pneumonia intersticial linfoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia por <i>Pneumocystus jirovecii</i> • Toxoplasmose • Herpes simplex • Neuropatia periférica • Diarreia por <i>cryptosporidium</i> • Candidíase esofágica • Tuberculose miliar 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningite por cryptococcus • Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central • Linfoma Não Hodgkin • Demência • Leucoencefalopatia multifocal progressiva • Retinite a citomegalovírus

2 Distúrbios neurocognitivos associados à infecção pelo HIV (HAND)

Com o desenvolvimento da TARc ao longo dos últimos anos, foi possível observar-se um controlo na transmissão da doença (12) ao mesmo tempo que se assistiu a uma diminuição do número de mortes associadas à SIDA (13). A esperança de vida aumentou e a prevalência de infecções oportunistas diminuiu consideravelmente, levando a um aumento da qualidade de vida dos indivíduos afetados. No entanto, as manifestações clínicas associadas aos distúrbios cognitivos são ainda um desafio que merece particular atenção uma vez que se revelaram refratárias à TARc, afetando a qualidade de vida dos doentes (14).

A designação HAND, do inglês HIV-associated neurocognitive disorder, é utilizada para definir um conjunto de doenças neurológicas que advêm da infecção pelo vírus. A mesma compreende três formas da doença: comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI), transtorno neurocognitivo leve (MND) e demência associada ao HIV (HAD). As três variam no grau de gravidade e são distinguidas com base em testes neuropsicológicos e avaliações funcionais (15).

Os aspetos clínicos mais predominantes relacionam-se com os domínios da concentração, atenção e memória. Os sinais motores incluem dificuldades na marcha e comprometimento da destreza manual. A estes estão associados perfis de atrofia, neuro-degeneração, inflamação persistente com nódulos microgliais, acumulação de células multinucleadas e desmielinização (14).

2.1 Epidemiologia

Anteriormente à introdução da TARc, a forma mais prevalente de HAND era a HAD, sendo na maioria das vezes fatal. O desenvolvimento da terapêutica não diminuiu a incidência dos HAND, mas alterou a sua proporção no que ao grau de gravidade diz respeito, observando-se um decréscimo na prevalência das formas mais graves (16).

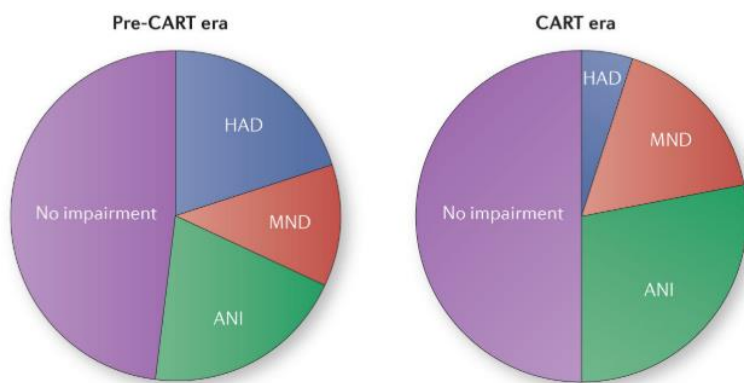


Figura 3: Comparação entre a prevalência das diferentes formas de HAND na era anterior à TARc e na era da TARc. A introdução da terapêutica antirretroviral diminuiu a gravidade dos distúrbios neurocognitivos associados à infecção pelo HIV-1 (13).

Estima-se que 15 a 55% dos indivíduos infetados desenvolvam HAND, apesar da TARc. A ANI, apesar de assintomática, é de extrema relevância clínica uma vez que pode evoluir para uma forma mais grave de HAND (17).

De entre as eventuais causas relacionadas com a persistência da doença, ainda que sob terapêutica, encontram-se as seguintes:

- Detrimento neurológico anterior ao início da TARc;
- Neurotoxicidade associada aos fármacos antirretrovirais;
- Persistência da replicação no SNC;
- Consequência da resposta imunológica (16).

2.2 Fatores de risco

De entre os fatores de risco associados a esta doença destacam-se a idade e a infeção pelo vírus da hepatite C. Também com grande relevância, as substâncias de abuso, nomeadamente as metanfetaminas.

- Idade avançada;
- Baixa contagem de células CD4+;
- Abuso de drogas;
- Coinfecção pelo vírus da hepatite C;
- Diabetes, hipertensão, obesidade;
- Distúrbios relacionados com o sono;
- Comorbilidades relacionadas com o foro psiquiátrico (13).

São também reconhecidas algumas comorbilidades que podem dificultar o diagnóstico de HAND. Nestes casos os efeitos observados podem dever-se à infecção pelo HIV, ser devido apenas às comorbilidades ou resultado dos dois. Nomeadamente:

- Défices cognitivos associados à idade;
- Abuso de álcool e drogas;
- Coinfecção pelos vírus HCV, HIV-2 e HTLV-1;
- Deficiências nutricionais;
- Aterosclerose;
- Lesão cerebral;
- Ansiedade (13).

2.3 Manifestações clínicas

Os distúrbios neurológicos subsequentes ao HIV manifestam-se ao nível psicológico, cognitivo e motor. Os sintomas incluem: comprometimento da memória e perturbação da atenção, alteração de humor, depressão, défices de aprendizagem, dificuldade no controlo dos impulsos e julgamento e problemas de linguagem e compreensão. Ao nível da motricidade, disfunção motora, bradicinesia, perda de coordenação e desequilíbrio (18)(19).

2.3.1 Demência associada ao HIV (HAD)

À forma mais grave da doença, HAD, estão associados sintomas em pelo menos dois domínios cognitivos, juntamente com dificuldades nas atividades diárias e cuidado pessoal. As primeiras descrições desta doença apresentam-na como tendo características diferentes das até então conhecidas demências, nomeadamente a doença de Alzheimer (18).

HAD é tida como uma doença subcortical, apresentando um perfil que inclui dificuldades ao nível cognitivo, motor e comportamental. São afetadas funções como a memória, capacidade de aprendizagem, concentração, compreensão e aptidão para tomar decisões. Ao nível motor, as manifestações clínicas mais determinantes são a lentidão psicomotora, falta de coordenação, tremores e dificuldades nas habilidades motoras finas, como a escrita (20). O comprometimento da função motora, assim como alguns sintomas cognitivos, permitem distinguir HAD da demência de Alzheimer (18).

2.3.2 Comprometimento Neurocognitivo Assintomático (ANI) e Distúrbio Neurocognitivo Menor (MND)

ANI e MND representam as formas de doença menos graves associadas aos distúrbios cognitivos no âmbito da infeção pelo HIV-1. Manifestam-se através de sintomas menos severos, quando comparados com os de HAD, que podem até ser impercetíveis. Os doentes infetados com o HIV-1 e que sofrem este tipo de comprometimento cognitivo geralmente apresentam dificuldades de concentração, atenção e memória. Por vezes os exames neurológicos não são compatíveis com qualquer alteração. As atividades diárias destes doentes são afetadas, tornando-se mais laboriosas e demoradas (18).

Na tabela 2 encontram-se uma forma discriminatória dos HAND tendo por base o resultado de testes neuropsicológico, assim como o impacto que a doença apresenta na vida diária dos doentes afetados.

Tabela 2: Diagnóstico das diferentes formas de HAND. Os testes neuropsicológicos referidos abrangem capacidades como a memória, concentração, velocidade de processamento de informação e linguagem. Adaptado de (14).

ANI	<ul style="list-style-type: none"> • Comprometimento cognitivo que compreende pelo menos dois domínios, comprovado pelo desempenho em testes padronizados com 1,0 DP¹ abaixo da média • O comprometimento cognitivo não interfere com as atividades diárias
MND	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmada com testes neuropsicológicos • Interfere moderadamente nas atividades do quotidiano
HAD	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados dos testes neuropsicológicos consistentes com ANI, no entanto o desempenho nos testes cognitivos situa-se 2 DP¹ abaixo da média • Interfere marcadamente nas atividades diárias

1) DP – Desvio padrão

3 Células do Sistema Nervoso Central (SNC)

3.1 Barreira Hematoencefálica

A barreira hematoencefálica (BHE) constitui um mecanismo de defesa do SNC. É responsável por limitar o acesso a elementos estranhos, nomeadamente agentes patogénicos, células do sistema imunitário e moléculas solúveis, funcionando como uma barreira altamente seletiva. Desempenha, deste modo um papel crucial na patogénese dos vírus neurotrópicos (21)(22). Da BHE fazem parte células endoteliais, microglia, astrócitos, pericitos e neurónios, atuando em conjunto e como unidade funcional de modo a desempenhar o seu papel (23). (Figura 4)

O maior constituinte da BHE são as células endoteliais microvasculares cerebrais (BMECs) que controlam o fluxo de moléculas através da membrana. São responsáveis pela troca de nutrientes e metabolitos entre os dois lados da membrana. Já a difusão passiva é realizada através das junções apertadas (TJ) (24). As TJs, que unem as células endoteliais, formam uma complexa camada responsável por limitar o acesso ao SNC (23).

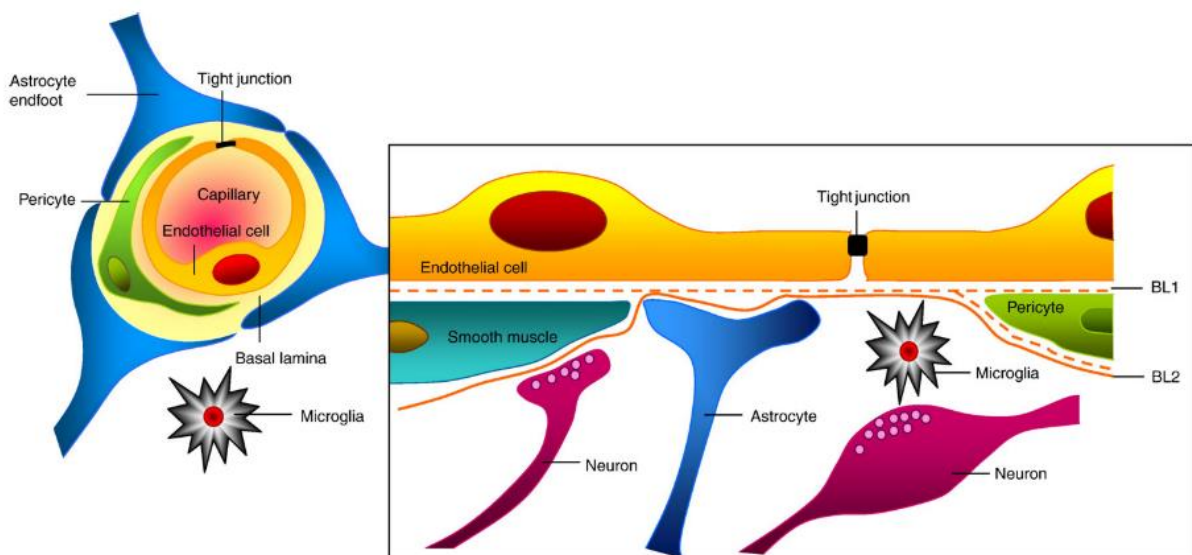


Figura 4: Constituição da barreira hematoencefálica. Adaptado de (23).

A disfunção da BHE está associada com diversos distúrbios neurológicos nomeadamente esclerose múltipla, alzheimer e tumores cerebrais.

No contexto da infeção pelo HIV-1, estudos demonstraram que o aumento da expressão da quimiocina CCL2 conduz ao comprometimento da integridade da BHE. Através da β -catetina, a CCL2 tem a capacidade de romper as TJ e provocar a disrupção da membrana. Já a CXCL12 contribui para a proliferação do vírus no SNC uma vez que permite uma porta de entrada ao promover a transmigração dos linfócitos através das BMECs (25).

3.2 Pericitos

Pericitos são células multifuncionais envolvidas em células endoteliais que se estendem ao longo da superfície abluminal. Estas células demonstraram estar implicadas em processos inflamatórios, através da libertação de IL-1, IL6, CCL2 e MMP2/9, participar na resposta imunológica e ser fundamentais para a formação e manutenção da BHE. Em 2015 surgiu a hipótese dos pericitos serem considerados células multipotentes, com capacidade para formar neurónios, células da glia e células vasculares (26).

Os pericitos podem ser alvo da infeção pelo HIV, uma vez que apresentam uma elevada expressão dos co-recetores CCR5 e CXCR4, assim como de CD4+ (27). Um estudo realizado com indivíduos seropositivos, sujeitos e não sujeitos a TARc, demonstrou uma diminuição no número de pericitos na BHE dos mesmos (28). Posteriormente, foi sugerido que a proteína Tat é a responsável por este mecanismo que culmina com a disrupção da BHE (29).

Estas células apresentam-se, também, como potencial reservatório para o HIV-1. O aumento das cópias de DNA, a diminuição da produção da proteína p24 e a capacidade de reativação sugerem que os pericitos conseguem manter uma infeção latente (26).

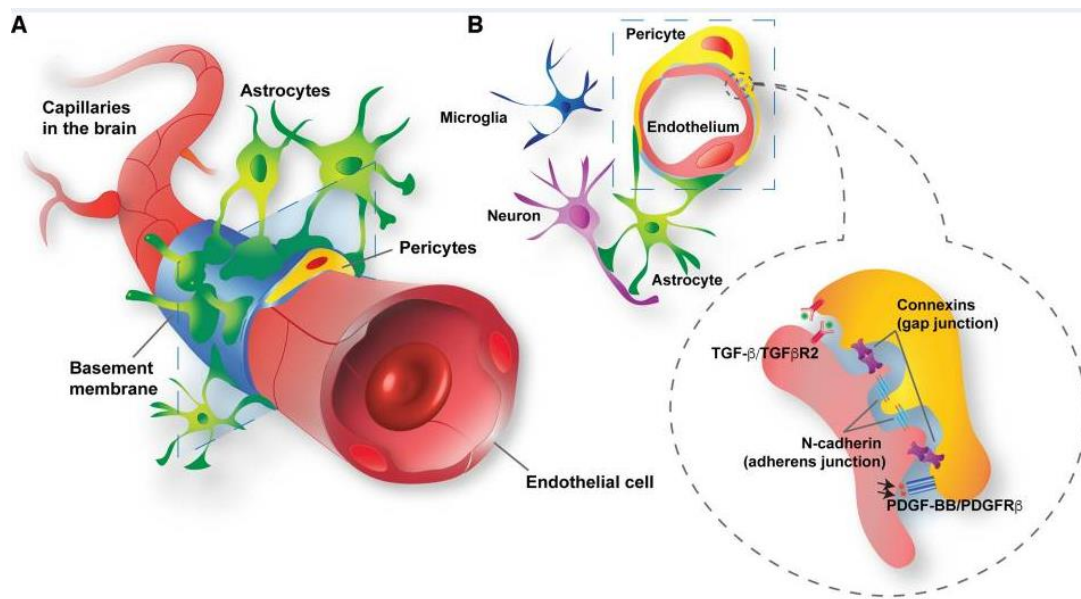


Figura 5: Estrutura e integração dos pericitos na unidade neurovascular. A: Pericito (amarelo) em contacto direto com as células endoteliais, rodeado de células da glia (azul) e neurónios (roxo). B: Comunicação entre pericitos e células endoteliais através de junções Gap e junções aderentes (31).

3.3 Microglia

As células da microglia são células fagocíticas mononucleares do SNC que apresentam uma morfologia ramificada. Assumem responsabilidade na resposta imunitária do SNC, estando aptas para responder a lesões do SNC, incluindo trauma, isquemia e infecções. Por vezes, esta resposta pode exacerbar as lesões já existentes (30). Estas células conseguem detetar sinais ATP através do recetor P2Y12, sendo recrutadas posteriormente para junto dos neurónios infetados de modo a exercer a sua atividade fagocítica. Os neurónios libertam mais ATP após uma infeção viral, enquanto que os níveis de ATP, ADP, AMP e adenosina diminuem em células lisadas. Estudos mostram que o P2X7 e o P2Y12 são abundantes na microglia, sendo o P2Y12 específico das células do cérebro. O número de recetores P2Y12 aumenta à superfície das células da microglia em resposta a uma infeção viral. Por outro lado, podem exercer a sua atividade antiviral diretamente ao produzir interferão 1 (IFN-1). São também capazes de induzir a autofagia e estimular a produção de citocinas (31).

Em contrapartida, as células da microglia são responsáveis pelo comprometimento da membrana sináptica no hipocampo, resultando no comprometimento da memória a longo prazo e na disfunção cognitiva, em doentes com encefalite (31).

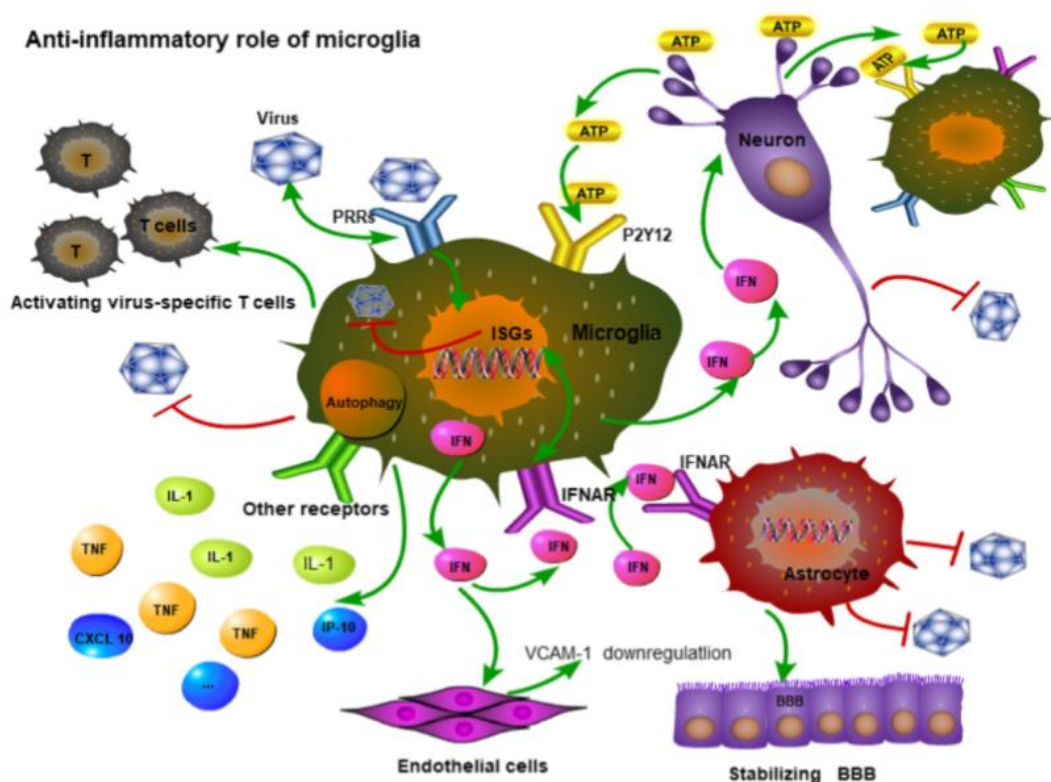


Figura 6: Papel anti-inflamatório da microglia. As células da microglia detetam o ATP libertado pelos neurónios através do recetor P2Y12, sendo deste modo recrutadas para exercer a sua atividade fagocítica. Ao produzir IFN-1, as células da microglia exercem um efeito antiviral direto. O IFN vai também atuar sobre outras células estimulando outras vias de sinalização (37).

4 Infecção do Sistema Nervoso Central

O HIV-1 atinge o sistema nervoso em todos os indivíduos que desenvolvam uma infecção sistêmica causando distúrbios ao nível do SNC e sistema nervoso periférico (SNP) (32). O SNC é uma região particularmente desafiante para o HIV, na qual a replicação é estabelecida precocemente durante a infecção aguda e pode persistir apesar da terapêutica antirretroviral (19). Recentemente, um estudo realizado com indivíduos que se encontravam na fase inicial da infecção, detetou a presença do vírus no SNC 8 dias após a infecção (33). A entrada no SNC é mediada por monócitos e linfócitos, sendo o CCR5 o principal co-recetor utilizado pelo vírus para infectar estas células (32).

4.1 Mecanismos de neuroinvasão do HIV-1

O acesso do vírus ao SNC está dependente da via de invasão hematogénica, estando sugeridos diversos mecanismos para o estabelecimento da infecção no cérebro. Pressupõe-se que o mecanismo de neuroinvasão compreenda uma combinação dos diferentes mecanismos (34)(35). Consensualmente, consideram-se três vias para a entrada do vírus no SNC:

- i. O vírus infeta diretamente as células endoteliais da BHE que apresentem os recetores para os quais tem afinidade;
- ii. Entrada direta através de alterações de permeabilidade ou disfunção da BHE;
- iii. Hipótese “Cavalo de Tróia”, onde monócitos, leucócitos e macrófagos perivascularres infectados transportam o vírus, a partir do sangue, através da BHE, permitindo a infecção das células do SNC (19).

Um estudo realizado em 2012 aponta para a importância dos pericitos no acesso do vírus ao SNC. Como já referido anteriormente, os pericitos são células da BHE às quais o HIV-1 tem a capacidade de se ligar. Após infectados pelo vírus, os pericitos libertam IL-6, uma citocina pro-inflamatória. Esta, por sua vez, está associada a um aumento da permeabilidade endotelial da BHE. A diminuição da expressão de ocludina e ZO-1, proteínas que fazem parte das TJ, em conjunto com o aumento da permeabilidade da BHE levam à sua disrupção, permitindo assim a entrada direta de proteínas e partículas virais, favorecendo a formação de reservatórios no SNC (27).

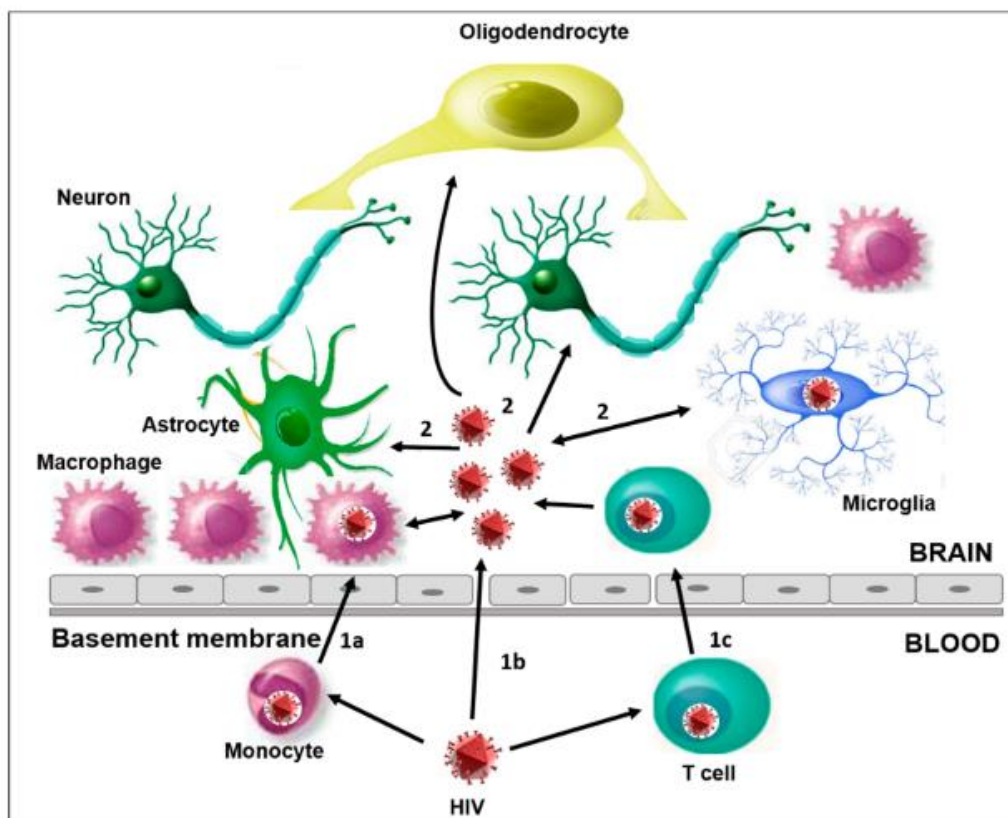


Figura 7: Diferentes formas de acesso do HIV-1 ao SNC. 1a) "Cavalo de Tróia"- monócitos infectados atravessam a BHE e diferenciam-se em macrófagos perivascularmente; 1b) entrada direta através da ruptura da BHE; 1c) entrada através de linfócitos CD4+ infectados (19).

4.2 Células alvo no SNC

São várias as células do SNC envolvidas na patogênese dos distúrbios neurocognitivos na sequência da infecção pelo HIV-1. Todas elas contribuem, através de diferentes mecanismos, para o desenvolvimento de HAND. (Tabela 3)

Tabela 3: O papel das células do SNC nos HAND. Adaptado de (19).

Tipo de célula	Tipo de infecção	Efeitos no SNC
Microglia	Produtiva	- Induz a libertação de proteínas virais; - Induz a produção de neurotoxinas; - Ativação da replicação viral.
Macrófagos perivascularmente	Produtiva	- Induz a libertação de proteínas virais; - Induz a produção de neurotoxinas; - Ativação da replicação viral.
Astrócitos	Restrita	- Aumento a permeabilidade da BHE; - Promoção da migração de monócitos para o cérebro; - Aumenta a libertação de Ca^{2+} intracelular e glutamato;

		<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da absorção de glutamato; - Aumento da produção de neurotoxinas.
Neurónios	Restrita	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da libertação de Ca^{2+} intracelular; - Aumento da ativação das caspases; - Aumento da expressão do p53.
Oligodendrócitos	Restrita	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da síntese de mielina - Aumento dos níveis intracelulares de Ca^{2+} - Aumento da apoptose celular

A microglia é um dos principais alvos do HIV-1 no cérebro. Funciona como reservatório para o vírus, sendo por isso, identificáveis partículas virais nestas células. Em particular, na encefalite derivada do HIV-1, são características observadas as células multinucleadas gigantes, nódulos de microglia e infiltração de macrófagos (36). Nos doentes que apresentam demência, foi possível observar um conjunto de fatores que conduzem à morte neuronal, nomeadamente: libertação de citocinas, neurotoxinas, proteínas virais e glutamato, ativação dos recetores NMDA nos neurónios, inibição da autofagia neuronal e aumento da apoptose (31).

Como referido anteriormente, o HIV-1 infeta sobretudo linfócitos CD4^+ e células mieloides, em particular macrófagos tecidulares. Os macrófagos apresentam o coreceptor CXCR5, para o qual o vírus tem afinidade (37). Ao contrário do que acontece às células CD4^+ , sujeitas a uma profunda depleção, os macrófagos caracterizam-se por resistirem ao efeito citopático do vírus, constituindo assim uma fonte de partículas virais no SNC (38).

Os macrófagos apresentam uma acumulação característica de partículas virais recentemente formadas. Estas acumulam-se em vacúolos no interior da célula conhecidos como compartimentos contendo vírus (VCC). Formadas a partir de invaginações da membrana plasmática, os VCC limitam o acesso dos fármacos e de anticorpos capazes de combater a infeção (39).

Ensaio realizados recentemente indicam que a estimulação dos macrófagos infetados com eATP leva à libertação do conteúdo dos VCC, sem provocar a morte da célula. Este efeito é mediado pelo P2X7. Também no mesmo estudo foi possível concluir que a imipramina, um antidepressivo, inibe a libertação das partículas virais através da interação com a esfingomielina da membrana plasmática. Apresenta-se assim com potencial terapêutico na infeção do SNC e com possível impacto no desenvolvimento de HAND (38).

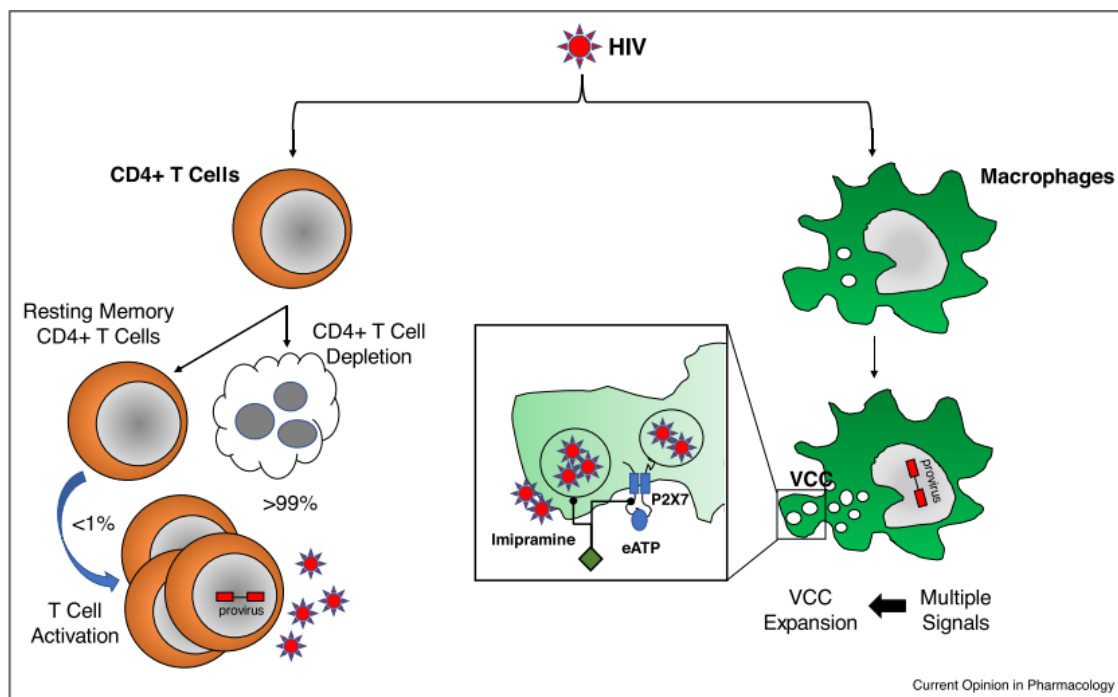


Figura 8: Infecção pelo HIV-1 das células T CD4+ e dos Macrófagos. Os linfócitos que resistem à morte celular induzida pelo vírus, linfócitos com memória, constitui um reservatório para o vírus. Os macrófagos infectados desenvolvem VCC onde há acumulação de partículas virais (44).

5 Mecanismo neuropatogénico

A disfunção neurológica, associada à lesão e perda neuronal, está na origem do comprometimento do SNC que leva ao declínio das funções base do mesmo, contribuindo para o desenvolvimento de HAND. Uma vez que o HIV-1 não infeta os neurónios, os seus efeitos sobre estas células podem ser descritos como indiretos. Consideram-se, então, dois mecanismos envolvidos na patogénese de HAND. Como mecanismo direto as proteínas virais, produzidas e libertadas pelas células infetadas, sendo uma reconhecida causa de toxicidade neuronal. Associado ao mecanismo indireto está a inflamação persistente do SNC. A libertação de citocinas e quimiocinas pelas células infetadas contribui para a neurotoxicidade e dano neurológico (40). (Figura 9)

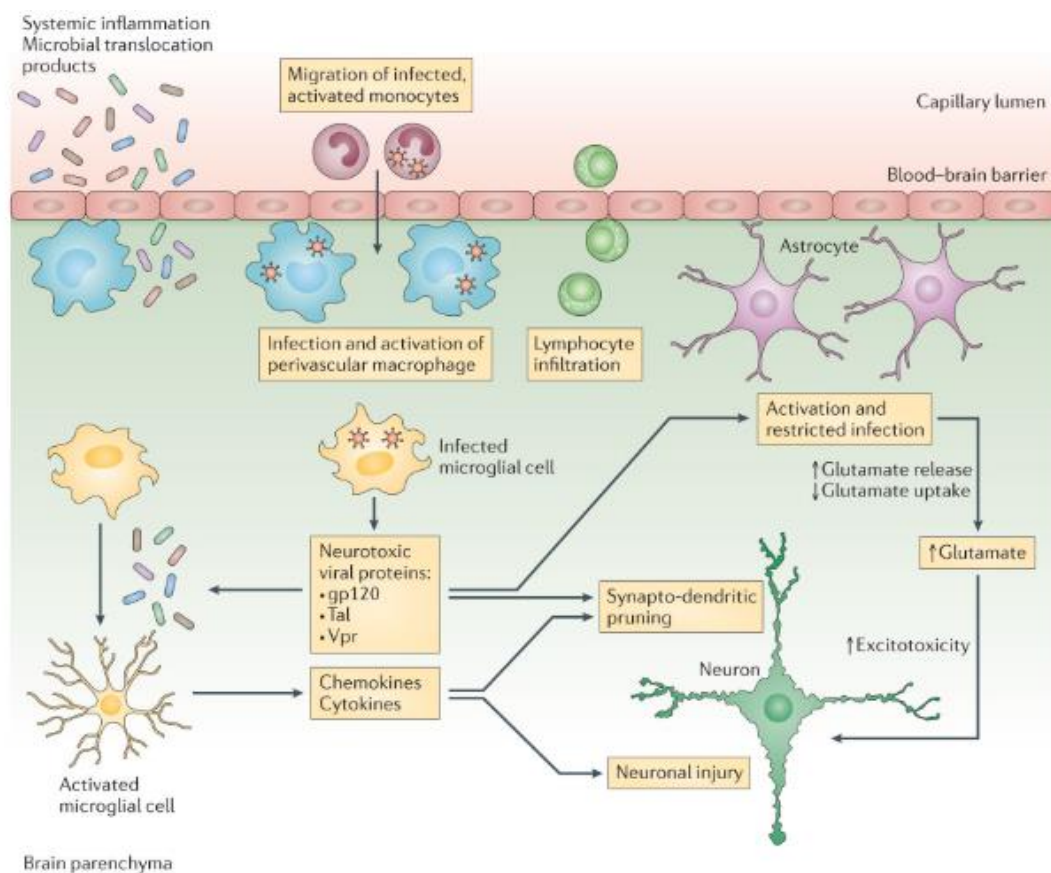


Figura 9: Mecanismos neuropatogénicos que contribuem para o desenvolvimento de HAND. Inflamação sistémica leva à ativação das células da microglia com produção e libertação de quimiocinas. Macrófagos e células da glia com libertação de proteínas virais. Adaptado de (13).

5.1 Mecanismo direto – proteínas virais

Apesar do vírus não infetar os neurónios, as células infetadas, microglia e macrófagos, produzem e libertam posteriormente fatores neurotóxicos responsáveis pela disfunção neuronal. As proteínas virais apresentam assim uma fonte de toxicidade neuronal capaz de comprometer o normal funcionamento do SNC (4).

Uma das proteínas virais que exerce efeitos citotóxicos nas células neuronais é a Tat. A presença desta proteína no LCR dos indivíduos a receber TARc sugere que esta é continuamente libertada pelas células infetadas apesar da terapêutica (41). A Tat encontra-se associada ao aumento da expressão de metaloproteínas (MMPs), um subtipo de moléculas pro-inflamatórias. Um estudo realizado em 2018 provou que a MMP-3 e a MMP-13 têm a capacidade de ativar o PAR-1, um recetor presente nos astrócitos (42). Esta ligação desencadeia um processo inflamatório com o recrutamento de monócitos através da libertação de CCL2. Marcadores da ativação dos monócitos estão relacionados com lesões ao nível do SNC, estando associados a piores diagnósticos ao nível do desempenho cognitivo em indivíduos infetados (43).

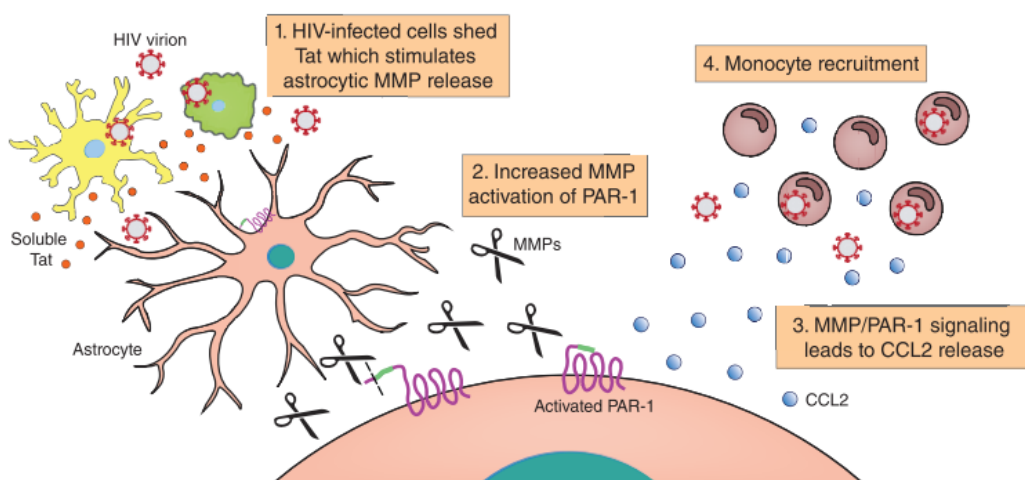


Figura 10: A proteína Tat induz a libertação de CCL2 via MMP/PAR-1 (48).

O recetor PAR-1, presente nos astrócitos, tem a sua expressão aumentada nos distúrbios neurológicos associados à infeção pelo HIV-1 (44), reforçando assim o pressuposto de que a Tat é responsável pela neurotoxicidade uma vez que aumenta a expressão de moléculas pro-inflamatórias a partir de células do SNC.

A proteína viral Tat é também responsável pela neurotoxicidade através de outras vias. Esta é capaz de ativar o recetor de N-Metil-D-Aspartato (NMDAR) e interferir com o influxo dos iões de cálcio, perturbando o equilíbrio intracelular deste ião. Ainda no que diz respeito à desregulação do Ca^{2+} , a Tat pode induzir a ativação do inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) mediada pela fosfolipase C (PLC), aumentando os seus níveis intracelulares. O aumento do Ca^{2+} leva a que sejam atingidos valores tóxicos, levando à morte celular. A Tat tem a capacidade de se ligar ao recetor da lipoproteína de baixa densidade (LRP), conduzindo à sua internalização e interferindo na entrada dos seus ligandos naturais, o péptido β -amilóide ($\text{A}\beta$) e a apolipoproteína E (ApoE). A ligação da Tat ao LRP leva à formação de um complexo promotor da apoptose da qual fazem parte a proteína 95 de densidade pós-sináptica (PSD-95), o NMDAR e a sintetase do óxido nítrico neuronal (nNOS). Nos casos mais graves de HAND, as lesões nas regiões ricas em recetores dopaminérgicos, parecem estar relacionadas com a interferência da proteína Tat na recaptação da dopamina (45).

Relativamente à proteína gp120, responsável pela ligação do vírus aos seus recetores celulares, vários estudos relacionam a sua neurotoxicidade com o aumento de NMDAR. Estes recetores, expressos nos neurónios, são ativados por altas concentrações de glutamato provocando um influxo de cálcio e a produção de radicais livres, resultando na apoptose neuronal (46). Também a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) está relacionada com a proteína gp120. Astrócitos expostos a esta proteína levaram à produção de ROS e do fator de necrose tumoral (TNF- α) (47). Esta proteína consegue ligar-se ao CCR5 e ao CXCR4 induzindo a apoptose através de uma cascata de sinalização mediada pelo p38-MAPK. A interação entre a gp120 e o recetor CXCR4 conduz ainda ao aumento da permeabilidade celular ao Ca^{2+} , através da regulação positiva do recetor nicotínico neuronal $\alpha 7$, contribuindo para a morte celular (45).

5.2 Mecanismo indireto – Neuroinflamação

A neuroinflamação é um tipo específico de inflamação localizada no cérebro ou medula espinhal e é consequência da ativação da resposta imunitária inata como resultado de vários estímulos incluindo infeção, lesões traumáticas, metabolitos tóxicos, proteínas ou autoimunidade. As consequências patológicas resultantes da neuroinflamação são infiltração de células imunitárias periféricas e aumento da permeabilidade e disrupção da BHE. A nível físico pode haver oclusão, isquemia e morte celular. No geral, as consequências são por vezes fatais ou representar complicações neurológicas futuras. A extensão da neuroinflamação não é apenas altamente destrutiva, mas também crónica e progressivamente destrutiva ao longo do tempo (48).

A inflamação é frequentemente observada nas células do SNC, em particular na microglia, quando estamos perante um quadro de HAND, constituindo um fator preponderante para o desenvolvimento de distúrbios neurocognitivos. Esta é consequência da ativação da resposta imunitária inata, que advém da infeção pelo vírus (48). A inflamação no SNC é mediada pela produção de citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- α), quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL1), espécies reativas de oxigénio (ROS) e mensageiros secundários (NO e prostaglandinas) e ocorre nas células da glia, células endoteliais e periféricas derivadas de células imunitárias (49).

Na sequência da infeção pelo HIV-1, os macrófagos e a microglia libertam α - e β -quimiocinas. Estudos relacionam níveis mais elevados de α -quimiocinas no LCR dos doentes com HAND, nomeadamente CXCL10 / P-10 e CXCL12 / SDF-1 α . Geralmente, em condições normais, as α -quimiocinas são expressas no SNC, sendo responsáveis por um aumento do Ca^{2+} intracelular. As β -quimiocinas são expressas em menor quantidade, encontrando-se elevadas no SNC após a infeção pelo vírus, particularmente notório CCL2, MIP-1 α , MIP-1 β e RANTES / CCL5 (50).

O mecanismo de excitotoxicidade também aparenta ter relação com a neuroinflamação observada em HAND. A excitotoxicidade é um processo no qual ocorre a despolarização prolongada da membrana neuronal devido a níveis excessivos de neurotransmissor excitatório, resultando no aumento dos níveis intracelulares de Ca^{2+} e ativação de proteases, capazes de comprometer a integridade celular. O principal neurotransmissor é o glutamato, sendo a excitotoxicidade mediado pelo NMDAR. Os macrófagos infetados pelo HIV-1 libertam glutamato que vai atuar sobre os recetores, há um aumento do influxo de Ca^{2+} e consequentemente lesões a nível neuronal (50).

Vários estudos sugerem que o stress oxidativo apresenta um papel relevante no mecanismo patogénico dos HAND. Como resultado do stress oxidativo, existem alterações ao nível do metabolismo lipídico com produção de moléculas como ceramida, esfingomiélin e hidroxinoneal. Todas estas podem ser encontradas nos indivíduos com HAND. Pressupõe-se que as proteínas virais tinham um papel direto no stress oxidativo, induzindo a disfunção mitocondrial. Assim o stress oxidativo afirma-se como um modelo indireto na morte neuronal implicada na patogénese de HAND (50).

Também os inflamassomas apresentam um papel chave na neuroinflamação, uma vez que ativam várias respostas inflamatórias.

5.2.1 Inflamassomas

Os inflamassomas são complexos macromoleculares de multiproteínas ativados via caspase que estão presentes em diversas respostas inflamatórias. Mais precisamente, estes promovem a clivagem proteolítica e a secreção de citocinas pro-inflamatórias. A libertação destas citocinas leva a mecanismos de morte celular programada, estando este mecanismo presente em vários tipos de células e contribuindo para a ativação do sistema imunitário inato, nomeadamente no SNC (51). A resposta inflamatória desencadeada pela ativação dos inflamassomas é iniciada pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou por padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs), produzidos pelas células infetadas. No SNC, estas células incluem a microglia, macrófagos e astrócitos. A ligação dos PAMPs ou dos DAMPs ao seu recetor resulta na transcrição do gene responsável pelos inflamassomas que posteriormente leva à clivagem proteolítica e secreção de IL-1 e IL-18 (48).

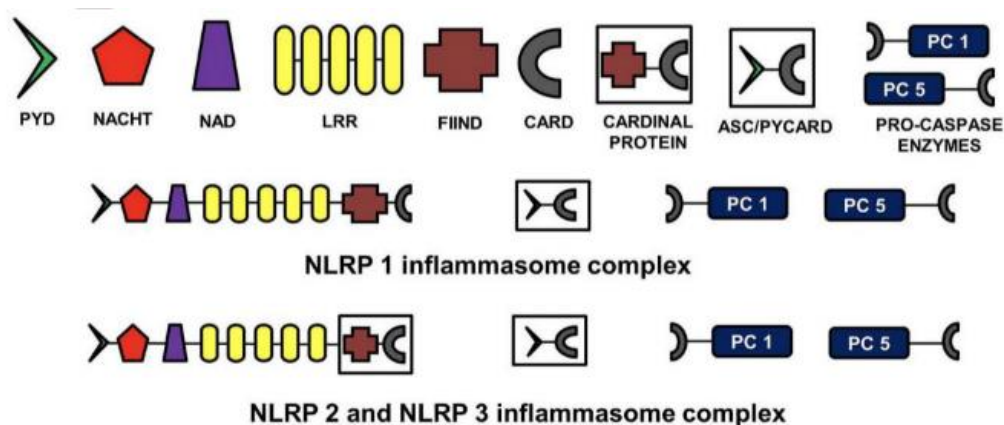


Figura 11: Estrutura de um inflamassoma (54).

Estruturalmente, o inflamassoma consiste num complexo constituído por: caspase 1, PYCARD, NALP e caspase 5 (52). Os inflamassomas estão presentes nas células neuronais que exercem funções imunitárias, nomeadamente: microglia, neurónio, oligodendrócitos, astrócitos e células Schwann (53).

6 Biomarcadores de lesão do SNC

Biomarcadores que possibilitem identificar um estado pré-clínico de HAND ou prever um pior diagnóstico (expectável em 23% dos indivíduos com ANI) são de máxima importância uma vez que permitem um tratamento no estágio inicial da doença, onde se espera ter melhor impacto na saúde do doente. Por outro lado, o conhecimento de biomarcadores que possibilitem avaliar a melhoria das funções cognitivas em doentes submetidos a terapêutica, proporcionam uma mais valia na interpretação da eficácia dos fármacos utilizados no tratamento dos HAND (13).

A carga viral presente no SNC relaciona-se diretamente com as lesões neurológicas. A sua medição no LCR, através da quantificação do RNA viral, apresenta-se como um marcador de grande utilidade no diagnóstico dos HAND (54). Os restantes biomarcadores associados aos distúrbios cognitivos podem ser divididos em quatro grupos: marcadores solúveis de ativação imunitária, marcadores de stress metabólico ou stress celular, marcadores de lesão cerebral e neuroimagem (55).

Com o reconhecimento de que a inflamação representa um papel chave no mecanismo patogénico dos HAND, a pesquisa de marcadores de ativação celular e inflamação no LCR mostrou-se preditiva da doença. Contudo, a quantificação de quimiocinas como CCL2/MCP1 e IP-10/CXCL10 assim como outras moléculas envolvidas nos processos de ativação e renovação celular no SNC, apesar de associadas ao desenvolvimento da doença, são pouco específicas e por isso não representam aplicabilidade na prática clínica para o diagnóstico ou avaliação da doença (56).

Como marcadores da lesão cerebral, quantificados no LCR, estão incluídas a proteína leve do neurofilamento (NFL), a proteína tau e precursores e produtos da proteína amiloide ($A\beta$ 1-42) (57). A proteína tau encontra-se aumentada, enquanto que os níveis de $A\beta$ 1-42 se apresentam diminuídos nos indivíduos que apresentam distúrbios cognitivos (58).

As imagens do cérebro são amplamente utilizadas, sendo que permitem um diagnóstico mais definitivo da doença, excluindo doenças oportunistas ou neoplásicas derivadas da infeção pelo HIV-1 (18). A tomografia computadorizada (TC), que geralmente culmina num diagnóstico de ANI ou MND, revela atrofia cortical difusa, aumento ventricular e hipodensidade da matéria branca em fases mais avançadas (18). Na ressonância magnética (MR), quando a infeção manifesta os primeiros sintomas, pode observar-se atrofia na parte cortical e subcortical do cérebro, incluindo a matéria branca e os gânglios basais, sendo estas alterações mais evidentes em estádios mais avançados da doença.

A ressonância magnética nuclear do protão (MRS), que permite medir as concentrações dos metabolitos presentes no cérebro, de modo não invasivo, permitiu definir um espectro característico da infeção pelo HIV-1. Dele fazem parte: N-acetil aspartato (NAA), um marcador da integridade neuronal, mio-inositol, um marcador das células da glia, colina (Cho), um marcador da renovação celular e creatina (Cr), um marcador do metabolismo energético. Elevações destes metabolitos são interpretadas como marcadores de inflamação e ativação de astrócitos e células da glia (59).

Para além de testes bioquímicos e avaliações imagiológicas, o diagnóstico de HAND compreende uma série de exames neuropsicológicos que visam quantificar e determinar o grau de comprometimento cognitivo. Estes testes devem contemplar funções como a atenção, a

memória, a capacidade de aprendizagem e de resolução de problemas assim como ter em consideração as funções motoras (18).

7 Terapêutica

O desenvolvimento da TARc constituiu um importante mecanismo de controlo da epidemia associada ao HIV-1 e à SIDA. Permitiu diminuir a gravidade da doença, proporcionando mais anos de vida aos seus portadores e reduzir a mortalidade (60). Os fármacos que compõem a TARc podem ser agrupados em classes, uma vez que são desenhados para atuar em diferentes fases do ciclo replicativo do vírus, permitindo uma ação mais efetiva. A utilização da TARc conduziu também a uma menor percentagem de indivíduos infetados, uma vez que o risco de transmissão é menor em doentes sob terapêutica (61).

Para atuar ao nível do SNC e poder constituir uma opção terapêutica para HAND, é necessário que os fármacos consigam penetrar a BHE e deste modo atingir concentrações terapêuticas no cérebro. Outro fator limitante da distribuição dos fármacos no SNC é a ligação dos mesmos às proteínas plasmáticas (4). Ambos os casos se apresentam como limitações, criando um perfil farmacocinético deficiente. Pró-fármacos, nanotecnologia, lipossomas e modificações químicas são estratégias utilizadas de modo a contornar esta questão que dificulta o acesso dos fármacos ao cérebro (62).

Estudos apontam a Rilpivirina (RPV) como uma potencial opção terapêutica para HAND. A RPV pertence ao grupo dos inibidores da transcriptase reversa não nucleósídeos (NNRTI), terapêutica de primeira linha no tratamento da infeção por HIV-1. Foi desenvolvida como alternativa à Etravirina (ETR) e é geralmente utilizada em co-formulação com a Emtricitabina e o Tenofovir (61). Concluiu-se que consegue atingir áreas do cérebro que se encontram associadas aos distúrbios cognitivos resultantes da infeção. Também o tratamento com Zidovudina (AZT), um nucleótideo inibidor da transcriptase reversa (NRTI), resulta na diminuição da prevalência da demência associada ao vírus (63), mostrando-se um fármaco preventivo de HAND. Uma vez que a AZT não consegue suprimir a replicação do vírus sozinha, apenas atrasa a replicação, é utilizada em combinação com outros fármacos. Estudos mostraram que a TARc reduz a incidência de HAD e melhora a performance motora (64).

Para além dos fármacos antirretrovirais, outros fármacos apresentam características promissoras no tratamento de HAND. (65) O dimetil fumarato aprovado pela FDA em 2013 para o tratamento de esclerose múltipla surto remissão, apresenta características que o apontam como um potencial tratamento de HAND. Este fármaco diminui o número de linfócitos B de memória e modula a microglia conferindo-lhe um fenótipo neuroprotetor. O facto de diminuir a contagem de células CD4+ é um obstáculo à sua utilização. O dimetil fumarato mostrou inibir o fator nuclear κB (NF- κB), implicado na transcrição do vírus. Estudos *in vitro* mostraram que o DMF induz respostas antioxidantes, suprime a replicação do HIV e reduz a quantidade de neurotoxinas libertadas pelas células infetadas pelo vírus.

O fingolimod, utilizado no tratamento da esclerose múltipla com exacerbação remissão, liga-se ao receptor 1 da esfingosina-1-fosfato (S1P1). Este recetor forma heterómeros com o coreceptor CCR5, responsável pela entrada do vírus nas células. O fingolimod como agonista deste receptor, previne a sua ligação ao CCR5. Ensaios *in vitro* demonstraram uma diminuição da libertação de metaloproteínas, o que contribui também para a diminuição da neurodegeneração. Assim como o DMF e o fingolimod, a teriflunomida altera a via NF- κB , resultando na diminuição de fatores proinflamatórios e neurotóxicos.

O natalizumab é um anticorpo monoclonal anti- α 4-integrina, utilizado para o tratamento da esclerose múltipla. Utilizado em modelos animais, durante 28 dias, o natalizumab demonstrou estabilizar as lesões neuronais, reduzir o número de monócitos e macrófagos no SNC. Estes resultados mostram a possibilidade de reduzir a carga viral no SNC (65).

8 Conclusão

O HIV-1 continua a apresentar-se como um desafio quer diariamente na prática clínica, quer enquanto objeto de estudo e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Ao longo dos últimos anos o conhecimento acerca do vírus permitiu o desenvolvimento de estratégias de modo a controlar a sua disseminação, em particular a TARc. Esta veio trazer qualidade de vida aos indivíduos infetados pelo vírus, diminuindo a sintomatologia associada a um quadro de SIDA. Neste momento, os doentes seropositivos vivem mais anos de vida apresentando-se como um novo grupo de doentes para o qual é necessário olhar e desenvolver métodos de ação, de modo a prevenir complicações decorrentes da idade e da infeção. Uma das preocupações mais relevantes tem o seu foco ao nível do sistema neurológico e cognitivo, sendo que os HAND constituem ainda uma barreira a ultrapassar.

Com a introdução da TARc as formas mais graves de HAND, associadas a elevados graus de demência, deixaram de ser tão frequentes, dando lugar às formas mais leves, ANI e MND. Verifica-se então que a terapêutica não é preventiva dos distúrbios neurocognitivos. O facto do SNC ser um local de difícil acesso para os fármacos, pode ser indicador de que a eliminação das partículas virais não é completamente eficiente, constituído um reservatório viral latente.

O HIV-1 atinge o SNC nos primeiros dias de infeção através de um conjunto de mecanismos, constituindo depois um reservatório, em particular na microglia e macrófagos perivasculares. Com o passar do tempo, a constante inflamação das células neuronais, devido à infeção, juntamente com a continua produção e libertação de proteínas virais, leva à destruição neuronal. Consequentemente, verifica-se um decaimento das funções neurológicas, cognitivas e motoras que afetam a qualidade de vida destes doentes.

A necessidade de reconhecer biomarcadores capazes de auxiliar no diagnóstico de HAND, nomeadamente num diagnóstico precoce com a possibilidade de atuação de modo rápido, deve constituir um ponto de interesse de futuros ensaios *in vitro*. Novas perspetivas de terapêutica são também fundamentais para o tratamento e prevenção destes distúrbios.

Referências Bibliográficas

1. Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. Med (United Kingdom) [Internet]. 2018;46(6):356–61.
2. WHO [Internet]. [cited 2019 Sep 5]. Available from: <https://www.who.int/hiv/data/en/>
3. Atluri VSR, Hidalgo M, Samikkannu T, Venkata Kurapati KR, Jayant RD, Sagar V, et al. Effect of human immunodeficiency virus on blood-brain barrier integrity and function: An update. Front Cell Neurosci. 2015;9(June):1–10.
4. Santerre M, Wang Y, Arjona S, Allen C, Sawaya BE. Differential Contribution of HIV-1 Subtypes B and C to Neurological Disorders : Mechanisms and Possible Treatments. 2019;
5. Aiamkitsumrit B, Sullivan NT, Nonnemacher MR, Pirrone V, Wigdahl B. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Cellular Entry and Exit in the T Lymphocytic and Monocytic Compartments : Mechanisms and Target Opportunities During Viral Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 93, Advances in Virus Research. Elsevier Inc.; 2015. 257–311 p.
6. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. J Clin Virol. 2005;34(4):233–44.
7. Spira S, Wainberg MA, Loemba H, Turner D, Brenner BG. Impact of clade diversity on HIV-1 virulence, antiretroviral drug sensitivity and drug resistance. J Antimicrob Chemother. 2003;51(2):229–40.
8. Forsman A, Weiss RA. Why is HIV a pathogen? Trends Microbiol. 2008;16(12):555–60.
9. Yang G, Sau C, Lai W, Cichon J, Li W. HIV-1 target cells in the CNS. 2015;344(6188):1173–8.
10. Borggren M, Jansson M. The evolution of hiv-1 interactions with coreceptors and mannose C-type lectin receptors [Internet]. 1st ed. Vol. 129, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2015. 109–140 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2014.10.004>
11. Thielen A, Sichtig N, Kaiser R, Lam J, Harrigan PR, Lengauer T. Improved Prediction of HIV-1 Coreceptor Usage with Sequence Information from the Second Hypervariable Loop of gp120. J Infect Dis. 2010;202(9):1435–43.
12. Bunney, P. E., Zink, A. N., Holm, A. A., Billington, C. J., & Kotz CM. CCL2 Disrupts the Adherens Junction: Implications for Neuroinflammation. Physiol Behav. 2017;176:139–48.
13. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. Nat Rev Neurol. 2016;12(4):234–48.
14. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Neurol. 2017;264(8):1715–27.
15. Vance DE, Cody SL, Moneyham L. Remediating HIV-Associated Neurocognitive Disorders via Cognitive Training: A Perspective on Neurocognitive Aging. Interdiscip

Top Gerontol Geriatr. 2016;42:173–86.

16. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, LeBlanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17(1):3–16.
17. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study. *Neurology*. 2010;75(23):2087–96.
18. Loredana C, Petrescu A-M, Moroti-Constantinescu R. HIV Encephalopathy - Now and Then. *Misc Enceph*. 2012;
19. Scutari R, Alteri C, Perno CF, Svicher V, Aquaro S. The role of HIV infection in neurologic injury. *Brain Sci*. 2017;7(4):10–8.
20. Kranick SM, Nath A. Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2012;18(6):1319–37.
21. Gutiérrez P, Mesa HJ, Marín Montoya M. The broad spectrum of hantaviruses and their hosts in Central Europe. *Acta Virol*. 2016;60(1):49–54.
22. Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2016;38:18–23.
23. Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Enhanc Drug Deliv*. 2006;37:575–92.
24. Epithelium T, Ehrhardt C, Forbes B, Kim K. In Vitro Models of the. *Lung* [Internet]. 2011;71(1):113–28.
25. Eugenin EA, Clements JE, Christine Zink M, Berman JW. Human immunodeficiency virus infection of human astrocytes disrupts blood-brain barrier integrity by a gap junction-dependent mechanism. *J Neurosci*. 2011;31(26):9456–65.
26. Bertrand L, Cho HJ, Toborek M. Blood-brain barrier pericytes as a target for HIV-1 infection. *Brain*. 2019;142(3):502–11.
27. Nakagawa S, Castro V, Toborek M. Infection of human pericytes by HIV-1 disrupts the integrity of the blood-brain barrier. *J Cell Mol Med*. 2012;16(12):2950–7.
28. Persidsky Y, Hill J, Zhang M, Dykstra H, Winfield M, Reichenbach NL, et al. Dysfunction of brain pericytes in chronic neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;36(4):794–807.
29. Niu F, Yao H, Zhang W, Sutliff RL, Buch S. Tat 101-mediated enhancement of brain pericyte migration involves platelet-derived growth factor subunit B homodimer: Implications for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. *J Neurosci*. 2014;34(35):11812–25.
30. Barakat R, Redzic Z. The Role of Activated Microglia and Resident Macrophages in the Neurovascular Unit during Cerebral Ischemia: Is the Jury Still Out? *Med Princ Pract*. 2016;25(1):3–14.
31. Chen Z, Zhong D, Li G. The role of microglia in viral encephalitis : a review. 2019;2:1–12.
32. Spudich S, González-Scarano F. HIV-1-related central nervous system disease: Current issues in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med*.

- 2012;2(6):1–17.
33. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2012;206(2):275–82.
 34. Zayyad Z, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: From Initial Neuroinvasion to HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND). *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(1):16–24.
 35. Austin C, Stark CTA. Role of the Immune System in HIV-associated Neuroinflammation and Neurocognitive Implications. *Bone*. 2008;23(1):1–7.
 36. Persidsky Y, Gendelman HE. Mononuclear phagocyte immunity and the neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Leukoc Biol*. 2003;74(5):691–701.
 37. Envelope H-RM, Trimers G, Envelopes TR, Occluded I, Quitadamo B, Peters PJ, et al. crossm. 2018;1–14.
 38. Graziano F, Vicenzi E, Poli G. The ATP/P2X7 axis in human immunodeficiency virus infection of macrophages. *Curr Opin Pharmacol [Internet]*. 2019;47:46–52.
 39. Graziano F, Vicenzi E, Poli G. Immuno-Pharmacological Targeting of Virus-Containing Compartments in HIV-1-Infected Macrophages. *Trends Microbiol [Internet]*. 2016;24(7):558–67.
 40. Kovalevich J, Langford D. Neuronal toxicity in HIV CNS disease. *Future Virol*. 2012;7(7):687–98.
 41. Johnson TP, Patel K, Johnson KR, Maric D, Calabresi PA, Hasbun R, et al. Induction of IL-17 and nonclassical T-cell activation by HIV-Tat protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(33):13588–93.
 42. Bozzelli PL, Yin T, Avdoshina V, Mocchetti I, Conant KE, Maguire-Zeiss KA. HIV-1 Tat promotes astrocytic release of CCL2 through MMP/PAR-1 signaling. *Glia [Internet]*. 2019;(April):glia.23642.
 43. Imp BM, Rubin LH, Tien PC, Plankey MW, Golub ET, French AL, et al. Monocyte Activation Is Associated With Worse Cognitive Performance in HIV-Infected Women With Virologic Suppression. *J Infect Dis*. 2017;215(1):114–21.
 44. Kim W, Zekas E, Lodge R, Susan-resiga D, Marcinkiewicz E, Essalmani R, et al. Neuroinflammation-Induced Interactions between Protease-Activated Receptor 1 and Proprotein Convertases in HIV-Associated Neurocognitive Disorder. 2015;35(21):3684–700.
 45. Rao VR, Ruiz AP, Prasad VR. Viral and cellular factors underlying neuropathogenesis in HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Res Ther*. 2014;11(1):1–15.
 46. Smith LK, Kuhn TB, Chen J, Bamburg JR. HIV Associated Neurodegenerative Disorders: A New Perspective on the Role of Lipid Rafts in Gp120-Mediated Neurotoxicity. *Curr HIV Res*. 2018;16(4):258–69.
 47. Guo L, Xing Y, Pan R, Jiang M, Gong Z, Lin L, et al. Curcumin Protects Microglia and Primary Rat Cortical Neurons against HIV-1 gp120-Mediated Inflammation and Apoptosis. *PLoS One*. 2013;8(8).
 48. Katuri A, Bryant J, Heredia A, Makar TK. Role of the inflammasomes in HIV-

- associated neuroinflammation and neurocognitive disorders. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2019;108:64–72.
49. Spudich SS. Immune activation in the central nervous system throughout the course of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):226–33.
 50. Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: Pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010;5(3):294–309.
 51. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):397–411.
 52. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: A focused review. *Front Neurosci*. 2014;8(SEP):1–22.
 53. Cordero MD, Alcocer-Gòmez E. Inflammasomes: Clinical and Therapeutic Implications. 2018;108:404.
 54. Tambussi G, Gori A, Capiluppi B, Balotta C, Papagno L, Morandini B, et al. Neurological Symptoms during Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Correlate with High Levels of HIV RNA in Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):962–5.
 55. McIntosh RC, Rosselli M, Uddin LQ, Antoni M. Neuropathological sequelae of Human Immunodeficiency Virus and apathy: A review of neuropsychological and neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015;55:147–64.
 56. Cinque P, Brew BJ, Gisslen M, Hagberg L, Price RW. Cerebrospinal fluid markers in central nervous system HIV infection and AIDS dementia complex. *Handb Clin Neurol*. 2007;85:261–300.
 57. Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Holtzman DM, Morris JC. CSF biomarkers of alzheimer disease. *Neurology*. 2013;81(23):2028–31.
 58. Steinbrink F, Evers S, Buerke B, Young P, Arendt G, Koutsilieri E, et al. Cognitive impairment in HIV infection is associated with MRI and CSF pattern of neurodegeneration. *Eur J Neurol*. 2013;20(3):420–8.
 59. Ances BM, Hammoud D. Neuroimaging of HAND. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(6):545–51.
 60. Ntshangase S, Mdanda S, Naicker T, Kruger HG, Govender T, Baijnath S. Rilpivirine as a potential candidate for the treatment of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *J Mol Histol* [Internet]. 2019;50(4):295–303.
 61. Bernardini C, Maggiolo F. Triple-combination rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir (CompleraTM/EvipleraTM) in the treatment of HIV infection. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:531–42.
 62. Das MK, Sarma A, Chakraborty T. Nano-ART and NeuroAIDS. *Drug Deliv Transl Res* [Internet]. 2016;6(5):452–72.
 63. Sánchez-Portocarrero J, Jiménez-Escrig A, Pérez-Cecilia E, Ayuso-Mateos JL, Roca V, Ruiz Yague M, et al. AIDS dementia complex: Incidence, clinical profile and impact of zidovudine treatment. *Eur J Neurol*. 1996;3(3):191–7.
 64. Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring EBV Viral Load: the significance

and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol.* 2008;18(September 2011):305–19.

65. Ambrosius B, Gold R, Chan A, Faissner S. Antineuroinflammatory drugs in HIV-associated neurocognitive disorders as potential therapy. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2019;6(3):1–7.